

Lumateperone in the treatment of psychiatric disorders – a review of the literature

Lumateperon w leczeniu schorzeń psychiatrycznych – przegląd literatury

Ada Kaczmarek , Wiktor Szymajda , Katarzyna Dettlaff 

Department of Pharmaceutical Chemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland;
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu, Polska

ABSTRACT

Objectives. The treatment of psychiatric disorders, including schizophrenia and bipolar disorder, is constantly changing. There are new medications that reduce treatment-related side effects and present new mechanisms of action. This article aims to describe characteristics, mechanism of action, and medical use, but also the safety of lumateperone – a drug classified as antipsychotic medication, which was approved by the FDA (Food and

Drug Administration) for the treatment of patients with schizophrenia and depressive episodes associated with bipolar disorder in 2019.

Literature review. The review includes up-to-date publications concerning the efficacy of lumateperone in the treatment of psychiatric disorders – schizophrenia, bipolar disorder, but also insomnia, and dementia. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of lumateperone and its precise mechanism of action were presented. The adverse reactions and possible drug interactions were likewise discussed.

Conclusions. Lumateperone is a medication with an interesting mechanism of action, which is unique compared to other antipsychotic drugs. The analysis of clinical trials suggests that lumateperone is an effective and safe medication for the treatment of schizophrenia, as well as bipolar affective disorder. There are high hopes for the use of lumateperone in the treatment of insomnia and dementia.

STRESZCZENIE

Cel. Terapia schorzeń psychiatrycznych, w tym schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej, ciągle się zmienia. Pojawiają się nowe substancje, które sprawiają, że leczenie wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych i wykorzystuje nowe mechanizmy działania. Celem artykułu jest przedstawienie właściwości, mechanizmu działania, zastosowania, ale i bezpieczeństwa lumateperonu – leku zaliczanego do substancji o działaniu



Received: 30.03.2023

Accepted: 15.05.2023

KEYWORDS:

- bipolar disorder
- dementia
- schizophrenia
- insomnia
- lumateperon

SŁOWA KLUCZOWE:

- choroba afektywna dwubiegunowa
- demencja
- schizofrenia
- bezsenność
- lumateperon

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Katarzyna Dettlaff

Poznan University of Medical Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry
60-780 Poznań, Poland
email: dettlaff@ump.edu.pl

przeciwpyschotycznym, który w 2019 roku został dopuszczony przez FDA (Agencję ds. Żywności i Leków) do stosowania u pacjentów ze schizofrenią i z epizodami depresyjnymi związanymi z chorobą afektywną dwubiegunową.

Przegląd piśmiennictwa. Przegląd obejmuje aktualne publikacje dotyczące skuteczności lumateperonu w leczeniu chorób psychiatrycznych – schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, ale także bezsenności i demencji. Przedstawiono właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne lumateperonu oraz dokładny

mechanizm jego działania. Co więcej, omówiono również działania niepożądane i możliwe interakcje związane z zastosowaniem leku.

Wnioski. Lumateperon to lek o interesującym mechanizmie działania, unikalnym w stosunku do innych leków przeciwpyschotycznych. Na podstawie analizy badań klinicznych można stwierdzić, że jest skutecznym i bezpiecznym lekiem nie tylko w terapii schizofrenii, ale także choroby afektywnej dwubiegunowej. Duże nadzieje pokłada się także w jego zastosowaniu w leczeniu bezsenności i demencji.

Introduction

Lumateperone is a drug developed by the biopharmaceutical company Intra-Cellular Therapies, which in 2005 bought back the licence for the drug compound at the pre-clinical research stage from Bristol-Myers Squibb (Blair, 2020). Lumateperone is classified as a second-generation antipsychotic, but it has additional mechanisms of action compared to other drugs in this group. In 2019, it was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of adult patients with schizophrenia and appeared in pharmacies across the US in 2020 (Blair, 2020; Titulaer *et al.*, 2022). In 2021, the FDA expanded the indication for lumateperone to include depressive episodes associated with bipolar I or II disorder in adult patients, either as monotherapy or as adjunctive therapy with concomitant use of lithium or valproate (Titulaer *et al.*, 2022).

Lumateperone affects both serotonergic, dopaminergic, and glutamatergic transmission, which is its advantage over other antipsychotics (Correll *et al.*, 2020; Snyder *et al.*, 2015). Dopaminergic, serotonergic, and glutamatergic neurotransmission plays a significant role in the normal functioning of the nervous system, and dysfunction of these neurotransmitters is implicated in the aetiopathogenesis of many psychiatric conditions, including schizophrenia, depression, or bipolar affective disorder (Correll *et al.*, 2020; Snyder *et al.*, 2015).

Properties of lumateperone

Lumateperone (IUPAC name: 1-(4-Fluorophenyl)-4-3-methyl-2,3,6b,9,10,10a-hexahydro-1H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-yl)-1-butanone) is a butyrophenone derivative, i.e. due to its chemical structure it belongs to the same group as haloperidol, melperone, bromperidol and droperidol (ATC code: N05AD), but is distinguished by its four heterocyclic ring system. It is used in the form of tosylate salt (Figure 1). 60 mg of

the tosylate salt of lumateperone corresponds to 42 mg of lumateperone (Snyder *et al.*, 2015).

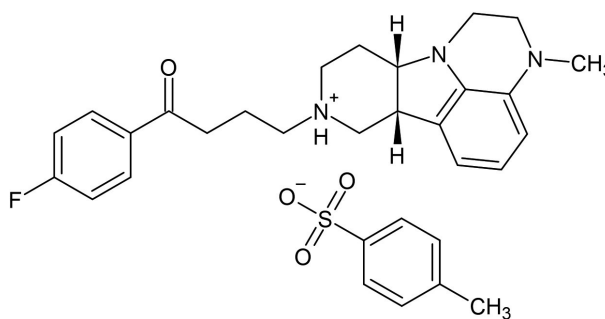


Figure 1. Chemical structure of lumateperone tosylate

Lumateperone is a drug administered orally, in capsule form. The recommended daily dose is 42 mg in an undivided dose. The drug is absorbed from the gastrointestinal tract to a negligible extent (4.4%) and its maximum plasma concentration (T_{max}) is approximately 3–4 hours (Davis *et al.*, 2014; Vyas *et al.*, 2020). This time is prolonged by approximately one hour if the drug is taken after eating – compared to taking the drug on an empty stomach. The maximum concentration of lumateperone decreases by 33% after eating a high-fat meal (Greenwood *et al.*, 2021). Steady state is reached in approximately five days after taking one capsule (42 mg) once daily. The drug binds very well to plasma proteins (97.4%) and is characterised by its lipophilicity ($\log D$ at pH 7.4 is 3.38), making it pass through both the small intestine and the blood-brain barrier (Vyas *et al.*, 2020, FDA Label, 2019).

Lumateperone is metabolised by a number of enzymes, including aldocetoreductases (AKR1C1, AKR1B10, AKR1C4), cytochrome P450 and uridine glucuronosyltransferase (UGT) isoenzymes: UGT1A1, UGT1A4, UGT2B15. Reactions with enzymes produce as many as 20 metabolites of the drug. Reductases are responsible for the formation of the main metabolite with a hydroxyl group in the chain (Figure 2a), and

the cytochrome P450 system, mainly the CYP3A4 isoenzyme, dealkylates lumateperone to the *N*-demethylated carbonyl (Figure 2b) or *N*-demethylated alcohol metabolite (Figure 2c) (Vyas *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2014, Davis and Correll, 2016).

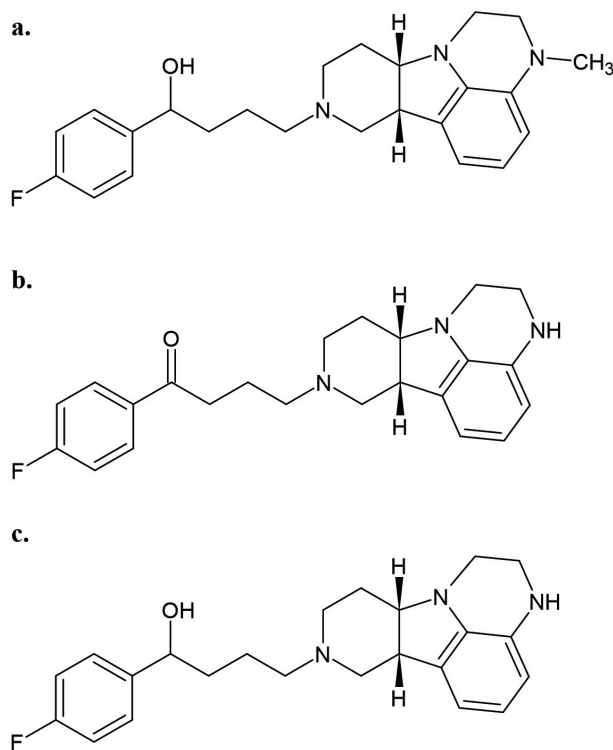


Figure 2. Chemical structures of major lumateperone metabolites: a. ICI200131 – major metabolite with a hydroxyl group in the side chain b. ICI200161 – demethylated metabolite c. ICI200565 – reduced and demethylated metabolite (Vyas *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2014, Davis and Correll 2016)

These metabolites have similar properties to lumateperone, allowing the drug's activity to be prolonged (Davis *et al.*, 2019). The half-life of lumateperone is approximately 13 hours and the half-life of its main metabolite is approximately 20–21 hours. The drug is excreted mainly in the urine (58%) and faeces (29%), and its good water solubility is determined by the high percentage of glucuronidation of its metabolites. The pharmacokinetic properties of the drug were not observed to be significantly dependent on age, race, or gender (Vyas *et al.*, 2020; Intra-Cellular Therapies, 2019).

Lumateperone mechanism of action

Dopaminergic transmission

Lumateperone has a strong affinity for dopamine D₂ receptors, being their presynaptic partial agonist as well as their postsynaptic antagonist. This means that the drug

has a dual effect on D₂ receptors, which distinguishes it from other antipsychotics. Furthermore, lumateperone also functions as a dopamine phosphoprotein modulator (Snyder *et al.*, 2015; Vanover *et al.*, 2019).

First- and second-generation antipsychotics are both presynaptic and postsynaptic antagonists of D₂ receptors. Presynaptic inhibition of these receptors results in an increase in dopamine concentration in the synaptic cleft.

The action of D₂ receptor antagonists leads to a substantial increase in dopaminergic activity, which in turn translates into the occurrence of side effects such as extrapyramidal symptoms, i.e. parkinsonism, akathisia or dystonias and chorea. Parkinsonism and akathisia typically occur with 78% blockade of D₂ receptor. Moreover, for these antipsychotics to achieve clinical efficacy in the treatment of schizophrenia, approximately 60–80% blockade of D₂ receptors is required (Vanover *et al.*, 2019; Mosiołek, 2014).

Third-generation antipsychotics are partial agonists of D₂ receptor and enable a reduction in dopamine D₂ receptor neurotransmission.

Lumateperone has a high affinity for dopamine D₂ receptors (K_i = 32 nM) in mesolimbic and mesocortical areas of the brain. The advantage of lumateperone is its presynaptic activity; its partial presynaptic agonism allows it to block postsynaptic dopaminergic neurotransmission, which in turn prevents an increase in dopamine concentration in the synaptic cleft and simultaneous postsynaptic blockade of D₂ receptors (Figure 3).

Inhibition of the dopamine transporter is a specific feature of lumateperone that may lead to beneficial effects in the treatment of schizophrenia. Lumateperone requires the occupation of approximately 40% of D₂ receptors to have a clinical effect, which is a significant difference compared to other antipsychotics. This reduces the risk of extrapyramidal side effects of this drug and hyperprolactinaemia (Vanover *et al.*, 2019; Correll *et al.*, 2010; Syed and Brašić, 2021).

Serotonergic transmission

Lumateperone is a strong antagonist of the serotonin 5-HT_{2A} receptor, and its affinity for this receptor is as much as 60 times higher than for D₂ receptors (Kantrowitz, 2020). Antagonism toward D₂ and 5-HT_{2A} receptors is a typical feature of second-generation antipsychotics. Antagonism towards serotonergic receptors is believed to reduce extrapyramidal side effects (Aringhieri *et al.*, 2018). The higher affinity of lumateperone for 5-HT_{2A} receptors also means that, when used in lower doses, it may not bind to D₂ receptors, allowing for its clinical use other than as an antipsychotic. Binding to 5-HT_{2A} receptors helps to produce a sleep-inducing and aggression-reducing effect. This feature may present opportunities for the use of lumateperone in the treatment of psychiatric conditions other than schizophrenia (Vyas *et al.*, 2020).

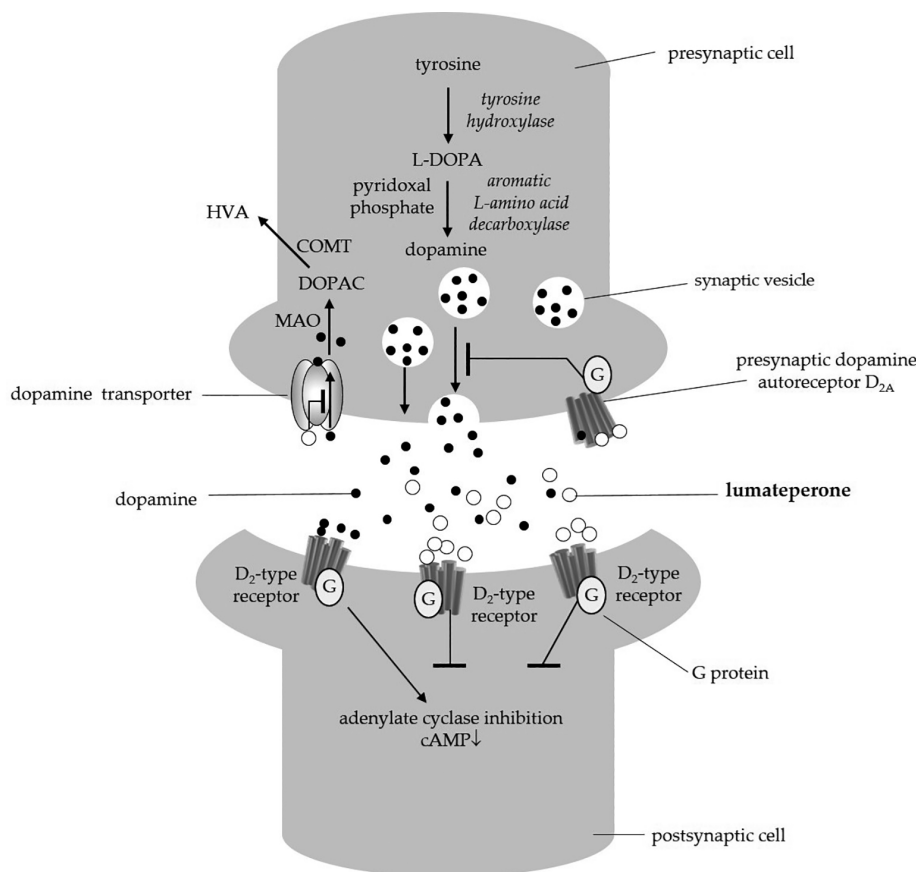


Figure 3. Effect of lumateperone on dopaminergic transmission (COMT – catechol-*O*-methyl transferase; DOPAC – 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; HVA – homovanillic acid; MAO – monoamine oxidase)

The effects of lumateperone on serotonergic transmission do not end with antagonism towards 5-HT_{2A} receptors. Lumateperone is also a serotonin reuptake transporter inhibitor, which links it in terms of mechanism of action to antidepressants in the serotonin reuptake inhibitor group. It follows that this substance has potential antidepressant effects (Vyas *et al.*, 2020).

Glutamatergic transmission

Lumateperone also modulates glutamatergic transmission, leads to increased phosphorylation of GluN_{2B}-type *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and increases phosphorylation of the glycogen synthase kinase 3 β enzyme (GSK-3 β) in dopamine systems. The result is an increase in NMDA receptor activity in the prefrontal cortex. In schizophrenia, there is a decrease in NMDA receptor activity, which makes the properties of lumateperone described above enhance its antipsychotic effect.

This is its unique property, as other antipsychotics do not interact with glutamatergic transmission. Dysregulation of the glutamatergic system in the central nervous system is recognised as an aetiopathogenetic element

of schizophrenia, making it likely that this feature of lumateperone may give it an advantage over other antipsychotics, particularly in controlling the negative and cognitive symptoms of schizophrenia (McCutcheon *et al.*, 2020; Edinoff *et al.* 2020; Lee and Zhou, 2019).

Lumateperone – interactions with other drugs

As cytochrome P450 isoenzyme 3A4 is involved in the metabolism of lumateperone, the compound interacts with both inducers and inhibitors of CYP3A4. Due to the elimination of this drug in the form of glucuronides, incompatibilities of lumateperone with substances that are inhibitors of UGT enzymes are also important. The drugs and food components with which lumateperone interacts and their description are shown in Table 1 (Intra-Cellular Therapies, 2019; Hussar, 2021; Chen *et al.*, 2022).

Lumateperone alone was not found to induce cytochromes CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4, nor was it found to be an inhibitor of the following cytochromes and enzyme systems: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B3 and OATP1B1. In

Table 1. Interactions of lumateperone with drugs and food ingredients (Intra-Cellular Therapies, 2019; Hussar, 2021; Chen *et al.*, 2022)

Substance group	Examples	Pharmacokinetic consequences	
Interactions related to metabolism by CYP3A4			
Inductors	antiepileptic drugs and barbiturates	phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, pentobarbital	
	antibiotics	rifampicin	
	antiviral drugs	efavirenz, etravirine, nevirapine	
	corticosteroids	dexamethasone, prednisone	
	other drugs	bozentan, modafinil, nafcillin, aprepitant, armodafinil, pioglitazone	
	herbs	St. John's wort herb	
Inhibitors	strong	antibiotics	clarithromycin
		antifungal drugs	fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
		antiviral drugs	ritonavir, nelfinavir
		other	grapefruit juice
	moderate	antibacterial drugs	ciprofloxacin, erythromycin
		antiviral drugs	amprenavir
		antidepressants	fluvoxamine
		other drugs	verapamil
Interactions related to glucuronidation by UGT			
UGT inhibitors	valproic acid probenecid	Inhibition of the conjugation reaction of lumateperone and its metabolites with glucuronic acid, longer action, higher concentration of the drug in the blood, toxicity risk	

studies conducted *in vitro*, lumateperone was not found to be a substrate for P-glycoprotein or breast cancer resistance protein (BCRP) (Intra-Cellular Therapies, 2019).

Lumateperone in the treatment of psychiatric conditions – applications

Schizophrenia

The efficacy of lumateperone in the treatment of schizophrenia has been demonstrated in randomised, multi-centre, double-blind trials. One (phase III) trial involved 450 participants aged 18–60 years randomly divided into three groups: a group receiving a 42 mg dose of lumateperone, a group receiving a 28 mg dose of lumateperone and a placebo group. The drugs were administered once daily, and observations were carried out for 4 weeks. The primary endpoint in this trial was the change in Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) scores. The results of the trial were as follows: the change from baseline in the PANSS total score on day 28 of treatment was -14.5 units in the group receiving 42 mg of lumateperone once a day compared with -10.3 units in the placebo group (mean LS difference 4.2; $p = 0.02$). The effect of treatment with a dose of 28 mg once a day (compared with a placebo) was not statistically significant. This trial demonstrated that lumateperone at

a dose of 42 mg showed efficacy in alleviating symptoms of schizophrenia (Correll *et al.*, 2020).

Another trial confirming the efficacy of lumateperone was a phase II trial conducted at eight centres in the US. The trial involved 335 adult patients with schizophrenia who were randomly allocated to groups receiving once daily: 42 mg of lumateperone ($n = 84$), 84 mg of lumateperone ($n = 84$), 4 mg of risperidone ($n = 82$) or placebo ($n = 85$). The primary endpoint, as in the trial described above, was a reduction in PANSS score on day 28 of treatment. The results were as follows: primary endpoint was respectively: 13.2, 8.3, 13.4 and 7.4 in the group receiving 42 mg of lumateperone once a day, 84 mg of lumateperone once a day, risperidone, and placebo treatment groups. There were statistically significant differences between 42 mg of lumateperone once a day and placebo ($p = 0.017$) and between risperidone and placebo ($p = 0.013$), while the difference between 84 mg of lumateperone used once a day and placebo was not significant.

In a subgroup of patients with coexisting depression ($n = 45$), lumateperone used at a dose of 42 mg once a day had a positive effect on depressive and psychotic symptoms (Lieberman *et al.*, 2016).

As the 42 mg dose of lumateperone was found to be effective (although the 28 mg and 84 mg doses showed a lack of effect), the drug was considered to have a narrow therapeutic window, but the reason for this is not yet clear (Kantrowitz, 2020).

Bipolar affective disorder

D'Souza *et al.* presented an interesting trial on the use of lumateperone at a dose of 42 mg per day in the treatment of bipolar affective disorder, both type I and type II.

This was an international, randomised, double-blinded and placebo-controlled trial involving 377 patients aged 18 to 75 years. The researchers divided the patients into two groups: one group received a placebo ($n = 189$), while the other received 42 mg of lumateperone once a day in the evening ($n = 188$). The trial lasted six weeks and 333 people completed it. The primary endpoints in this trial were changes from baseline in total MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) scores and CGI-BP-S (Clinical Global Impression Scale) scores.

The results of the trial showed a greater mean change in total MADRS scores from baseline to day 43 in patients who received lumateperone compared with the placebo group (mean difference LS = 4.6; $p < 0.0001$). Furthermore, the administration of lumateperone was associated with a significant improvement in MADRS scores in both patients with bipolar I and type II affective disorder. Patients receiving lumateperone also had a significantly greater improvement in total CGI-BP-S score compared to placebo. Lumateperone also had significantly higher MADRS response rates and remission rates. The authors of the trial conclude that lumateperone used at a dose of 42 mg may be an effective and safe treatment option for patients with both type I and type II bipolar disorder (D'Souza *et al.*, 2021).

Sleep disorders

Lumateperone was also evaluated for its efficacy in the treatment of sleep disorders. To this end, a randomised, double-blind, phase II trial was conducted involving eight patients aged 18–65 years suffering from insomnia. The results of the trial indicate that lumateperone significantly and in a dose-dependent manner shortened the duration of wakefulness after sleep and prolonged slow-wave sleep. Normal sleep architecture was also maintained during the use of lumateperone (Vanover *et al.*, 2009). This trial shows that lumateperone may be an alternative to drugs used to treat insomnia, although additional studies on a larger group of patients are needed in this regard.

Lumateperone in neurological indications

Lumateperone has also been used in geriatric patients, both healthy and with dementia. The trial by Davis *et al.* used lumateperone at a dose of 9 mg ($n = 5$) or placebo ($n = 3$) once a day for 7 days. Cognitive function was assessed using the Hopkins scale. Lumateperone improved learning ability and memory compared to placebo in healthy elderly patients, while dementia patients treated with lumateperone had improved recognition memory

(Davis & Saillard, 2014). Although an exceedingly small group of patients was assessed, this trial certainly offers hope for the use of lumateperone in further indications, this time neurological.

Lumateperone – side effects

Lumateperone administered orally at a dose of 42 mg to patients with schizophrenia was generally well tolerated. In the 6- to 8-week, placebo-controlled trials ($n = 811$), the most common adverse reactions occurring in $\geq 2\%$ of patients receiving lumateperone were somnolence/sedation (24% in the lumateperone group, 10% in the placebo group), nausea (9% and 5%, respectively), dry mouth (6% and 2%, respectively), dizziness (5% and 3%), increased creatine phosphokinase activity (4% and 1%), fatigue (3% and 1%), vomiting (3% and 2%), increased aminotransferases (2% and 1%) and decreased appetite (2% and 1%). As for the incidence of extrapyramidal symptoms, this was 6.7% for lumateperone and 6.3% for patients receiving a placebo (CAPLYTA, 2022).

A valuable analysis of trials to assess the safety and tolerability of lumateperone at a dose of 42 mg per day for the treatment of schizophrenia was published in 2021. This is a pooled analysis of three clinical trials. These trials were randomised, placebo-controlled and double-blinded. They included a total of 1,073 patients with an exacerbation of schizophrenia who were randomly allocated to a group receiving placebo ($n = 412$), a group receiving lumateperone at a dose of 42 mg daily ($n = 406$) or receiving risperidone at a dose of 4 mg ($n = 255$). The first two trials lasted 28 days and the last 42 days. The proportion of patients who experienced treatment-related adverse events in the lumateperone, risperidone and placebo groups were 52.2%, 55.3% and 39.1%. The most common adverse effects (reported at a frequency of 5% or higher and twice that of placebo) were drowsiness and dry mouth, which was the case for lumateperone and risperidone treatment. The incidence of sedation/somnolence was similar for lumateperone, and risperidone (24.1% and 23.9%, respectively) and these events were not severe. Weight gain was more frequent in the group taking risperidone (6.3%) than lumateperone (2.0%) or placebo (2.7%). The mean changes in body weight in the individual groups listed consecutively were: +1.6, +2.6 and +1.3 kg. Two patients discontinued treatment with lumateperone due to serious adverse events: one developed orthostatic hypertension (0.2%) and the other developed dry mouth (0.2%). The occurrence of akathisia, which led to treatment discontinuation in three patients (1.2%) treated with risperidone, was also reported, but it should be noted that this did not lead to treatment discontinuation in any patient in the placebo or lumateperone group (Kane *et al.*, 2019).

During the longer follow-up of patients (42 mg of lumateperone per day, treatment duration 12 months),

the most common adverse effects occurring during treatment, occurring in $\geq 5\%$ of patients, were weight loss, dry mouth, headache, and diarrhoea. Most of these events were of mild to moderate severity (Satlin *et al.*, 2019). The effect of lumateperone on cardiac function has also been studied, with results showing that the use of this drug does not prolong the QTc interval (Davis *et al.*, 2018).

In patients with bipolar affective disorder, the safety profile of lumateperone was also satisfactory. It was evaluated in a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled study involving 377 patients aged 18 to 75 years with bipolar I or II disorder. Treatment-related adverse events were similar to those in the placebo group. Symptoms that occurred significantly more frequently in the lumateperone-treated group were nausea and somnolence ($\geq 5\%$ of patients treated with lumateperone). There was one serious adverse event (mania) in the group treated with lumateperone. No deaths were reported during the study. One case of dyskinesia in the lumateperone group was reported. Suicidal thoughts were reported in 5.3% of patients receiving lumateperone and in 10.1% of patients receiving a placebo. In addition, no suicide attempts were reported in patients during the study. No significant increases in body weight were seen in either the placebo group or the lumateperone-treated group. The same was true for the assessment of metabolic parameters and laboratory tests (fasting glucose, total cholesterol, LDL fraction, HDL fraction, as well as triglyceride and insulin levels were assessed in this trial). Prolactin levels were also determined and, very importantly, did not increase significantly in patients using lumateperone compared to the placebo group (D'Souza *et al.*, 2021).

Wprowadzenie

Lumateperon to lek opracowany w biofarmaceutycznej firmie Intra-Cellular Therapies, która w 2005 roku odkupiła licencję na ten związek na etapie badań przedklinicznych od koncernu Bristol-Myers Squibb (Blair, 2020). Lumateperon zaliczany jest do leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, jednak ma on w porównaniu do innych leków z tej grupy dodatkowe mechanizmy działania. W 2019 roku został zaakceptowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią i w roku 2020 pojawił się w aptekach na terenie Stanów Zjednoczonych (Blair, 2020; Titulaer *et al.*, 2022). W 2021 roku FDA rozszerzyła wskazania do stosowania lumateperonu o epizody depresyjne związane z chorobą afektywną dwubiegunową I lub II typu u pacjentów dorosłych, zarówno w monoterapii, jak i terapii wspomagającej, przy jednoczesnym stosowaniu litu lub walproinianu (Titulaer *et al.*, 2022).

A study of 301 patients treated on an outpatient basis with stable schizophrenia confirmed the efficacy and safety of lumateperone therapy following a change in previous antipsychotic treatment. Patients who took lumateperone for six weeks were found to have a minimal risk of extrapyramidal symptoms, cardiometabolic disorders and other side effects. After returning to therapy with another antipsychotic drug (for another 2 weeks), parameters such as total cholesterol and LDL fraction, body weight and prolactin levels worsened. Although the trial was open-label, suggesting the need for caution in interpreting the results obtained, the data collected are not significantly different from the results of the blinded studies mentioned above (Correll *et al.*, 2021; Kane *et al.*, 2019; D'Souza *et al.*, 2021; CAPLYTA, 2022).

Summary

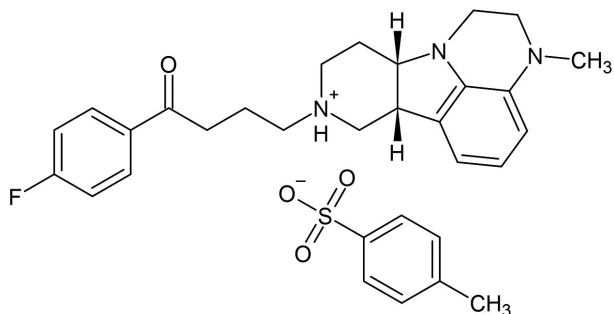
In large, multi-centre clinical trials, lumateperone has been shown to be safe and effective in the treatment of both schizophrenia and bipolar affective disorder patients and is already being used in the US for these conditions. Perhaps in some time, lumateperone will be available on the European market; for the time being, seven phase III clinical trials are underway in several European countries, four of which involve sites in Poland (EU Clinical Trials Register). There is a chance that in the future the indications for lumateperone will expand to include sleep disorders and some neurological conditions, but more clinical trials are still needed for this. ■

Lumateperon wpływa zarówno na przewodnictwo serotonergiczne, dopaminergiczne, jak i glutaminergiczne, co stanowi jego przewagę w stosunku do innych leków przeciwpsychotycznych (Correll *et al.*, 2020; Snyder *et al.*, 2015). Neuroprzewodnictwo dopaminergiczne, serotonergiczne i glutaminergiczne odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego, a zaburzenia funkcji tych neuroprzewodników wpisują się w etiopatogenezę wielu schorzeń psychiatrycznych, w tym schizofrenii, depresji czy choroby afektywnej dwubiegunowej (Correll *et al.*, 2020; Snyder *et al.*, 2015).

Właściwości lumateperonu

Lumateperon (nazwa według IUPAC: 1-(4-fluorofenilo)-4-(3-metylo-2,3,6bR,9,10,10aS-heksahydro-1H-pirydo[3',4':4,5]pirolo[1,2,3-de]chinoksalin-8(7H)-ylo)-1-butanon) jest pochodną butyrofenonu, czyli ze względu na

budowę chemiczną zaliczany jest do tej samej grupy co haloperidol, melperon, bromperidol i droperidol (kod ATC: N05AD), ale wyróżnia go układ czterech pierścieni heterocyklicznych. Stosowany jest w formie soli tosyłanowej (rycina 1). 60 mg soli tosyłanowej lumateperonu odpowiada 42 mg lumateperonu (Snyder *et al.*, 2015).



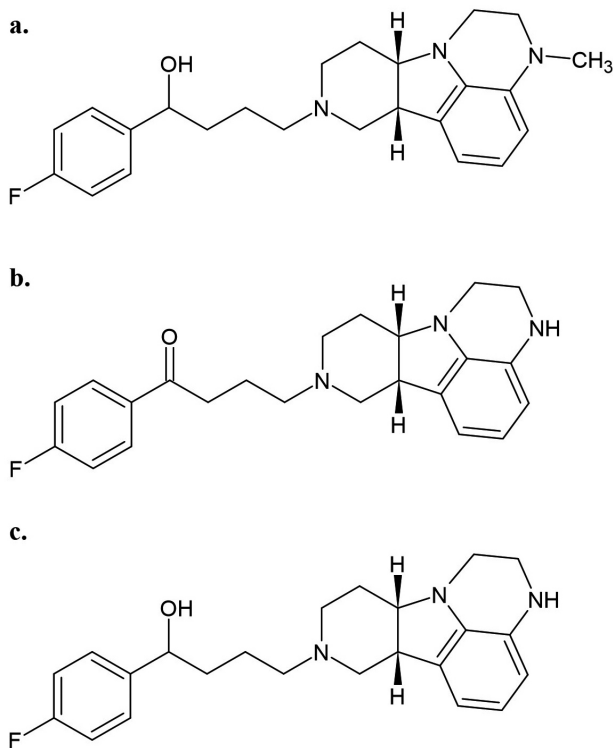
Rycina 1. Struktura chemiczna tosyłanu lumateperonu

Lumateperon to lek podawany doustnie, w postaci kapsułek. Zalecana dawka dobową to 42 mg w dawce niepodzielonej. Lek wchłania się z przewodu pokarmowego w niewielkim stopniu (4,4%), a jego maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}) wynosi około 3–4 godziny (Davis *et al.*, 2014; Vyas *et al.*, 2020). Czas ten wydłuża się o około godzinę, jeśli lek przyjmuje się po spożyciu pokarmu – w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Maksymalne stężenie lumateperonu zmniejsza się o 33% po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku (Greenwood *et al.*, 2021). Stan stacjonarny osiągany jest w czasie około pięciu dni po spożyciu jednej kapsułki (42 mg) raz na dobę. Lek bardzo dobrze wiąże się z białkami osocza (97,4%) i cechuje się lipofilnością ($\log D$ przy pH 7,4 wynosi 3,38), co sprawia, że przechodzi zarówno przez jelito cienkie, jak i przez barierę krew–mózg (Vyas *et al.*, 2020, FDA Label, 2019).

Lumateperon jest metabolizowany przez wiele enzymów, w tym: aldoketoreduktazy (AKR1C1, AKR1B10, AKR1C4), cytochrom P450 i izoenzymy glukuronozylotransferazy urydyny (UGT): UGT1A1, UGT1A4, UGT2B15. W wyniku reakcji z enzymami powstaje aż 20 metabolitów tego leku. Reduktazy są odpowiedzialne za powstawanie głównego metabolitu z grupą hydroksylową w łańcuchu (rycina 2a), a układ cytochromu P450, głównie izoenzym CYP3A4, dealkiluje lumateperon do *N*-demetylowanego karbonylu (rycina 2b) lub *N*-demetylowanego metabolitu alkoholowego (rycina 2c) (Vyas *et al.*, 2020; Davis *et al.* 2014, Davis i Correll 2016).

Metabolity te mają podobne właściwości do lumateperonu, co pozwala na przedłużenie aktywności leku (Davis *et al.*, 2019). Okres półtrwania lumateperonu wynosi około 13 godzin, a okres półtrwania jego głównego metabolitu wynosi około 20–21 godzin. Lek wydalany jest głównie z moczem (58%) i kałem (29%), a jego dobra rozpuszczalność w wodzie warunkowana jest przez wysoki

odsetek glukuronidacji jego metabolitów. Nie zauważono, aby właściwości farmakokinetyczne leku były w istotnym stopniu zależne od wieku, rasy czy płci (Vyas *et al.*, 2020; Intra-Cellular Therapies, 2019).



Rycina 2. Struktury chemiczne głównych metabolitów lumateperonu: a. ICI200131 – główny metabolit z grupą hydroksylową w łańcuchu bocznym, b. ICI200161 – metabolit demetylowany, c. ICI200565 – metabolit po reakcji redukcji i demetylacji (Vyas *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2014, Davis i Correll 2016)

Mechanizm działania lumateperonu

Przeżytnictwo dopaminergiczne

Lumateperon ma silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D_2 , jest ich presynaptycznym częściowym agonistą, a także postsynaptycznym antagonistą. Oznacza to, że lek ten ma dualistyczne działanie w stosunku do receptorów D_2 , co odróżnia go od innych leków przeciwpsychotycznych. Co więcej, lumateperon pełni także funkcję modulatora fosfoproteiny dopaminy (Snyder *et al.*, 2015; Vanover *et al.*, 2019).

Leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji są antagonistami zarówno presynaptycznymi, jak i postsynaptycznymi receptorów D_2 . Hamowanie presynaptyczne tych receptorów skutkuje wzrostem stężenia dopaminy w szczelinie synaptycznej.

Działanie antagonistów receptora D_2 prowadzi do dużego wzrostu aktywności dopaminergicznej, co z kolei przekłada się na występowanie działań niepożądanych

takich jak objawy pozapiramidowe, a więc parkinsonizm, akatyzja czy dystonie i płasawica. Parkinsonizm oraz akatyzja pojawiają się zazwyczaj przy 78-procentowej blokadzie receptorów D_2 . Co więcej, aby te leki przeciwpsychotyczne mogły osiągnąć skuteczność kliniczną w leczeniu schizofrenii, konieczna jest około 60–80-procentowa blokada receptorów D_2 (Vanover *et al.*, 2019; Mosiołek, 2014).

Leki przeciwpsychotyczne trzeciej generacji są częściami agonistami receptora D_2 i umożliwiają obniżenie przekazywania nerwowego receptora dopaminy D_2 .

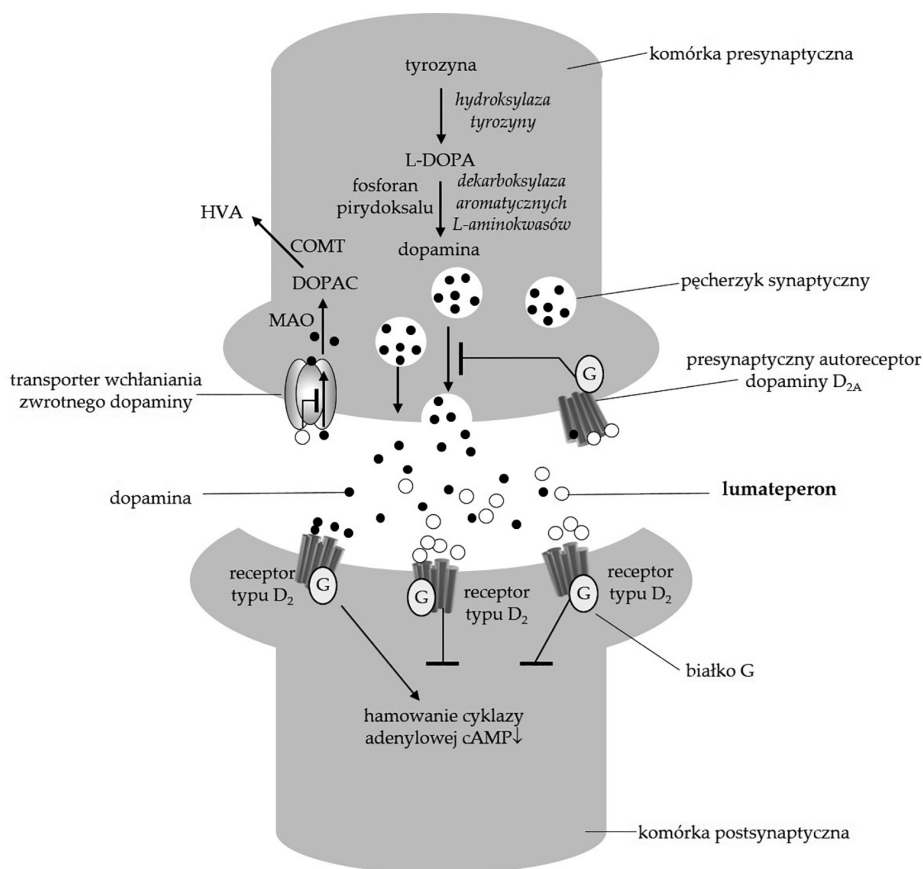
Lumateperon wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów dopaminy D_2 ($K_i = 32 \text{ nM}$) w obszarach mezolimbicznych i mezkortykalnych mózgowia. Zaletą lumateperonu jest jego aktywność presynaptyczna, częściowy agonizm presynaptyczny pozwala na blokowanie neuroprzekazywania dopaminergicznego postsynaptycznego, co z kolei zapobiega wzrostowi stężenia dopaminy w szczelinie synaptycznej, i jednocześnie blokowanie postsynaptyczne receptorów D_2 (rycina 3).

Hamowanie transportera dopaminy stanowi szczególną cechę lumateperonu, która może prowadzić do korzystnych efektów w terapii schizofrenii. Lumateperon,

by osiągnąć działanie kliniczne, wymaga zajęcia około 40% receptorów D_2 , co stanowi istotną różnicę w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Pozwala to na zmniejszenie ryzyka wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych tego leku oraz hiperprolaktynemii (Vanover *et al.*, 2019; Correll *et al.*, 2010; Syed i Braśi, 2021).

Przekazywanie serotonergiczne

Lumateperon jest silnym antagonistą receptora serotonowego 5-HT_{2A} , a jego powinowactwo do tego receptora jest aż 60 razy większe niż do receptorów D_2 (Kantrowitz, 2020). Antagonizm wobec receptorów D_2 i 5-HT_{2A} jest typową cechą leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. Antagonizm wobec receptorów serotonergicznyma ma na celu zmniejszenie pozapiramidowych działań niepożądanych (Aringhieri *et al.*, 2018). Większe powinowactwo lumateperonu do receptorów 5-HT_{2A} sprawia też, że gdy jest on stosowany w mniejszych dawkach, może nie wiązać się z receptorami D_2 , co pozwala na jego inne niż przeciwpsychotyczne zastosowanie kliniczne. Wiązanie się z receptorami 5-HT_{2A} pozwala na uzyskanie



Rycina 3. Wpływ lumateperonu na przekazywanie dopaminergiczne (COMT – transferaza katecholo-O-metylowa; DOPAC – kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy; HVA – kwas homowanilinowy; MAO – monoooksygenaza)

działania nasennego i zmniejszającego agresję. Ta cecha może dawać szansę na wykorzystanie lumateperonu w terapii innych schorzeń psychicznych niż schizofrenia (Vyas *et al.*, 2020).

Oddziaływanie lumateperonu na przekąźnictwo serotonergiczne nie kończy się na antagonizmie wobec receptorów 5-HT_{2A}. Lumateperon jest także inhibitorem transportera wychwytu zwrotnego serotoniny, co łączy go pod względem mechanizmu działania z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny. Wynika z tego, że substancja ta ma potencjalnie działanie przeciwdepresyjne (Vyas *et al.*, 2020).

Przekąźnictwo glutaminergiczne

Lumateperon moduluje również przekąźnictwo glutaminergiczne, prowadzi do zwiększenia fosforylacji receptorów *N*-metylo-*D*-asparagianinu (NMDA) typu GluN_{2B} i zwiększa fosforylację enzymu kinazy syntazy glikogenu 3β (GSK-3β) w układach dopaminowych. Efektem tego jest zwiększenie aktywności receptorów NMDA w korze przedczołowej. W schizofrenii obserwujemy zmniejszenie aktywności receptora NMDA, co sprawia, że opisywane powyżej właściwości lumateperonu zwiększają jego działanie przeciwpsychotyczne.

Jest to jego unikalna właściwość, ponieważ inne leki przeciwpsychotyczne nie oddziałują na przekąźnictwo

glutaminergiczne. Rozregulowanie działania układu glutaminergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym jest uznawane za element etiopatogenetyczny schizofrenii, co sprawia, że ta cecha lumateperonu może dawać mu przewagę nad innymi lekami przeciwpsychotycznymi, szczególnie w zwalczaniu objawów negatywnych i poznawczych schizofrenii (McCutcheon *et al.*, 2020; Edinoff *et al.* 2020; Lee i Zhou, 2019).

Lumateperon – interakcje z innymi lekami

Ponieważ w metabolizmie lumateperonu bierze udział izoenzym 3A4 cytochromu P450, związek ten wchodzi w interakcje zarówno z induktorami, jak i inhibitorami CYP3A4. Ze względu na eliminację tego leku w postaci glukuronianów istotne są także niezgodności lumateperonu z substancjami będącymi inhibitorami enzymów UGT. Leki i składniki pożywienia, z którymi lumateperon wchodzi w interakcje oraz ich opis przedstawiono w tabeli 1 (Intra-Cellular Therapies, 2019; Hussar, 2021; Chen *et al.*, 2022).

Nie stwierdzono, aby sam lumateperon indukował cytochromy CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4, nie okazał się także inhibitorem następujących cytochromów i układów enzymatycznych: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B3 oraz OATP1B1. W badaniach przeprowadzanych w warunkach *in vitro*

Tabela 1. Interakcje lumateperonu z lekami i składnikami pożywienia (Intra-Cellular Therapies, 2019; Hussar, 2021; Chen *et al.*, 2022)

Grupa substancji		Przykłady	Konsekwencje farmakokinetyczne
Interakcje związane z metabolizmem przez CYP3A4			
Induktory	leki przeciwpadaczkowe i barbiturany	fentyoina, karbamazepina, fenobarbital, pentobarbital	Podwyższenie metabolizmu lumateperonu, działanie krótsze, niższe stężenie leku we krwi
	antybiotyki	rifampicyna	
	leki przeciwwirusowe	efawirenz, etrawiryina, newirapina	
	kortykosteroidy	deksametazon, prednizon	
	inne leki	bozentan, modafinil, nafcylina, aprepitant, armodafinil, pioglitazon	
	surowce roślinne	ziele dziurawca	
	Inhibitory	silne	
leki przeciwgrzybicze			
leki przeciwwirusowe			
inne			
umiarkowane		leki przeciwbakteryjne	
		leki przeciwwirusowe	
		leki przeciwdepresyjne	
inne leki	werapamil		
Interakcje związane z glukuronidacją przez UGT			
Inhibitory UGT		kwas walproinowy, probenecyd	Zahamowanie reakcji sprzęgania lumateperonu i jego metabolitów z kwasem glukuronowym, działanie dłuższe, wyższe stężenie leku we krwi, ryzyko toksyczności

lumateperon nie okazał się substratem dla glikoproteiny P ani białka oporności raka piersi (*breast cancer resistance protein*, BCRP) (Intra-Cellular Therapies, 2019).

Lumateperon w leczeniu schorzeń psychiatrycznych – zastosowanie

Schizofrenia

Skuteczność lumateperonu w leczeniu schizofrenii została udowodniona w randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach. W jednym z nich (III fazy), w którym wzięło udział 450 osób w wieku 18–60 lat, losowo podzielono pacjentów do 3 grupy: grupę otrzymującą lumateperon w dawce 42 mg, grupę otrzymującą lumateperon w dawce 28 mg i grupę placebo. Leki podawano raz na dobę, obserwacje prowadzono przez 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu była zmiana punktacji w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrom Scale*, PANSS). Wyniki badania przedstawiały się następująco: zmiana od wartości początkowej w całkowitym wyniku PANSS w 28. dniu leczenia wynosiła -14,5 jednostek w grupie otrzymującej lumateperon w dawce 42 mg raz na dobę w porównaniu z -10,3 jednostek w grupie otrzymującej placebo (średnia różnica LS 4,2; $p = 0,02$). Efekt leczenia dawką 28 mg raz na dobę (w porównaniu z placebo) nie był istotny statystycznie. Badanie to udowodniło, że lumateperon w dawce 42 mg wykazał skuteczność w łagodzeniu objawów schizofrenii (Correll *et al.*, 2020).

Innym badaniem potwierdzającym skuteczność lumateperonu było badanie II fazy, które przeprowadzono w ośmiu ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. W badaniu wzięło udział 335 dorosłych pacjentów chorujących na schizofrenię, którzy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących raz na dobę: 42 mg lumateperonu ($n = 84$), 84 mg lumateperonu ($n = 84$), risperidon w dawce 4 mg ($n = 82$) lub placebo ($n = 85$). Pierwszorzędownym punktem końcowym, podobnie jak w wyżej opisywanym badaniu, było obniżenie wartości wyniku skali PANSS w 28. dniu leczenia. Wyniki przedstawiały się następująco: pierwszorzędowny punkt końcowy wynosił odpowiednio: 13,2, 8,3, 13,4 i 7,4 w: grupie leczonej lumateperonem 42 mg raz dziennie, lumateperonem 84 mg raz dziennie, risperidonem i placebo. Występowały statystycznie istotne różnice między lumateperonem w dawce 42 mg raz na dobę a placebo ($p = 0,017$) oraz między risperidonem a placebo ($p = 0,013$), natomiast różnice między lumateperonem 84 mg stosowanym raz na dobę a placebo nie były znaczące.

W podgrupie pacjentów ze współistniejącą depresją ($n = 45$) lumateperon stosowany w dawce 42 mg raz na dobę wpłynął pozytywnie na objawy depresyjne i psychiatryczne (Lieberman *et al.*, 2016).

Ponieważ stwierdzono efektywność podawania dawki 42 mg lumateperonu (choć w dawkach 28 mg i 84 mg wykazano brak działania), uznano, że lek ma wąskie okno terapeutyczne, lecz jego przyczyna nie jest jeszcze wyjaśniona (Kantrowitz, 2020).

Choroba afektywna dwubiegunowa

D'Souza i jego współpracownicy przedstawili interesujące badanie dotyczące zastosowania lumateperonu w dawce 42 mg na dobę w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, zarówno typu I, jak i II.

Było to badanie międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione oraz kontrolowane z wykorzystaniem placebo, w którym wzięło udział 377 pacjentów od 18. do 75. roku życia. Badacze podzielili pacjentów na dwie grupy: jedna z nich otrzymywała placebo ($n = 189$), druga zaś 42 mg lumateperonu raz dziennie wieczorem ($n = 188$). Badanie trwało 6 tygodni, a 333 osoby ukończyły badanie. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w tym badaniu były zmiany od wartości początkowej całkowitej punktacji MADRS (skala oceny depresji Montgomery-Åsberg) i punktacji CGI-BP-S (*Clinical Global Impression Scale*).

Wyniki badania pokazały większą średnią zmianę całkowitej punktacji MADRS od wartości początkowej do 43. dnia badania u pacjentów, którzy otrzymywali lumateperon w porównaniu z grupą placebo (średnia różnica LS = 4,6; $p < 0,0001$). Co więcej, podawanie lumateperonu wiązało się ze znaczną poprawą punktacji MADRS zarówno u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, jak i typu II. Pacjenci otrzymujący lumateperon cechowali się także znacznie większą poprawą całkowitego wyniku CGI-BP-S w porównaniu z placebo. Lumateperon miał również znacznie większy odsetek odpowiedzi MADRS i współczynniki remisji. Autorzy badania konkludują, iż lumateperon stosowany w dawce 42 mg może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową zarówno typu I, jak i II. (D'Souza *et al.*, 2021).

Zaburzenia snu

Lumateperon był również oceniany pod względem skuteczności w leczeniu zaburzeń snu. W tym celu przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie fazy II, w którym wzięło udział 8 pacjentów w wieku 18–65 lat cierpiących na bezsenność. Wyniki badania wskazują, że lumateperon istotnie i w sposób zależny od dawki skracał czas trwania czuwania po zaśnięciu i wydłużał sen wolnofalowy. W czasie stosowania lumateperonu zachowana została również normalna architektura snu (Vanover *et al.*, 2009). Badanie to pokazuje, że lumateperon może być alternatywą dla leków stosowanych w leczeniu bezsenności, choć w tej kwestii potrzebne są dodatkowe badania na większej grupie pacjentów.

Lumateperon we wskazaniach neurologicznych

Lumateperon był także stosowany u pacjentów geriatrycznych, zarówno zdrowych, jak i cierpiących na demencję. W badaniu przeprowadzonym przez Davisa i jego współpracowników stosowano lumateperon w dawce 9 mg ($n = 5$) lub placebo ($n = 3$) raz na dobę przez 7 dni. Funkcje poznawcze oceniano za pomocą skali Hopkinsa. Lumateperon poprawiał zdolność uczenia się i pamięć w porównaniu z placebo u zdrowych osób w podeszłym wieku, podczas gdy u pacjentów z demencją leczonych lumateperonem poprawiała się pamięć dotycząca rozpoznawania (Davis & Saillard, 2014). Choć oceniano bardzo małą grupę pacjentów, to z pewnością badanie to daje nadzieję na wykorzystanie lumateperonu w kolejnych wskazaniach, tym razem neurologicznych.

Lumateperon – działania niepożądane

Lumateperon podawany doustnie w dawce 42 mg pacjentom chorującym na schizofrenię był ogólnie dobrze tolerowany. W badaniach trwających od 6 do 8 tygodni, kontrolowanych placebo ($n = 811$), najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 2\%$ pacjentów otrzymujących lumateperon była: senność/sedacja (w grupie lumateperonu 24%, w grupie placebo 10%), nudności (odpowiednio 9% i 5%), suchość w jamie ustnej (odpowiednio 6% i 2%), zawroty głowy (5% i 3%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (4% i 1%), zmęczenie (3% i 1%), wymioty (3% i 2%), wzrost poziomu aminotransferaz (2% i 1%) i zmniejszony apetyt (2% i 1%). Jeśli chodzi o częstość występowania objawów pozapiramidowych, to wynosiła ona 6,7% w przypadku lumateperonu i 6,3% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (CAPLYTA, 2022).

W 2021 roku została opublikowana wartościowa analiza badań, mająca na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji lumateperonu w dawce 42 mg na dobę w leczeniu schizofrenii. Jest to zbiorcza analiza trzech badań klinicznych. Badania te były randomizowane, kontrolowane placebo oraz podwójnie zaślepienie. Obejmowały łącznie 1073 pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo ($n = 412$), grupy otrzymującej lumateperon w dawce 42 mg na dobę ($n = 406$) lub otrzymującej risperidon w dawce 4 mg ($n = 255$). Dwa pierwsze badania trwały 28 dni, a ostatnie 42 dni. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w grupach, w których stosowano lumateperon, risperidon i placebo, wynosił odpowiednio: 52,2%, 55,3% i 39,1%. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (odnotowane z częstością równą lub wyższą 5% i dwukrotnie wyższą w porównaniu z placebo) to senność i suchość w jamie ustnej, co dotyczyło leczenia lumateperonem i risperidonem. Częstość występowania sedacji/senności była podobna w odniesieniu do

lumateperonu i risperidonu (odpowiednio 24,1% i 23,9%) i zdarzenia te nie miały ciężkiego nasilenia. Przyrost masy ciała był częstszy w grupie przyjmującej risperidon (6,3%) niż lumateperon (2,0%) lub placebo (2,7%). Średnie zmiany masy ciała w poszczególnych, wymienionych kolejno grupach wynosiły: +1,6, +2,6 i +1,3 kg. Dwóch pacjentów przerwało leczenie lumateperonem z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych: u jednego z nich wystąpiło nadciśnienie ortostatyczne (0,2%), zaś u drugiego suchość w jamie ustnej (0,2%). Odnotowano także wystąpienie akatyzzji, która doprowadziła do przerwania leczenia u trzech pacjentów (1,2%) leczonych risperidonem, ale należy podkreślić, że nie doprowadziło to do zakończenia leczenia u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo lub lumateperon (Kane *et al.*, 2019).

W dłuższej obserwacji pacjentów (42 mg lumateperonu na dobę, czas trwania leczenia 12 miesięcy) najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia, występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów, było: zmniejszenie masy ciała, suchość w jamie ustnej, ból głowy i biegunka. Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (Satlin *et al.*, 2019). Badano również wpływ lumateperonu na pracę serca – wyniki dowodzą, że stosowanie tego leku nie wpływa na wydłużenie długości odstępu QTc (Davis *et al.*, 2018).

U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową profil bezpieczeństwa lumateperonu również był zadowalający. Oceniano go w badaniu międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym z wykorzystaniem placebo, w którym wzięło udział 377 pacjentów od 18. do 75. roku życia cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową I lub II typu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były podobne jak w grupie placebo. Objawami, które wystąpiły istotnie częściej w grupie leczonej lumateperonem, były nudności i senność ($\geq 5\%$ pacjentów leczonych lumateperonem). W grupie leczonej lumateperonem wystąpiło jedno poważne zdarzenie niepożądane w postaci manii. Podczas badania nie odnotowano zgonów. Odnotowano jeden przypadek wystąpienia dyskinezy w grupie stosującej lumateperon. Myśli samobójcze odnotowano u 5,3% pacjentów otrzymujących lumateperon i u 10,1% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto w czasie trwania badania nie odnotowano prób samobójczych u pacjentów. Nie zauważono istotnych wzrostów masy ciała zarówno w grupie placebo, jak i w grupie pacjentów, którym podawano lumateperon. Podobnie było w przypadku oceny parametrów metabolicznych i badań laboratoryjnych (oceniano w tym badaniu poziom glukozy na czczo, stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, frakcji HDL, a także stężenie trójglicerydów i insuliny). Oznaczano również stężenie prolaktyny i, co bardzo ważne, nie zwiększyło się ono istotnie u pacjentów stosujących lumateperon w porównaniu z grupą placebo (D'Souza *et al.*, 2021).

W badaniu przeprowadzonym w grupie 301 pacjentów leczonych ambulatoryjnie ze stabilną schizofrenią

potwierdzono skuteczność działania i bezpieczeństwo terapii lumateperonem po zmianie dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego. Stwierdzono, iż u pacjentów, którzy przez 6 tygodni przyjmowali lumateperon, ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, zaburzeń kardiometabolicznych oraz innych działań niepożądanych jest niskie. Po powrocie do terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym (przez kolejne 2 tygodnie) parametry takie jak: stężenie cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, masa ciała i poziom prolaktyny ulegały pogorszeniu. Mimo że badanie było otwarte, co sugeruje konieczność zachowania ostrożności w interpretacji otrzymanych wyników, zebrane dane nie różnią się znacząco od wspomnianych wyżej wyników badań ślepej próby (Correll *et al.*, 2021; Kane *et al.*, 2019; D'Souza *et al.*, 2021; CAPLYTA, 2022).

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, *et al.* Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther* 2018; 192: 20-41.
2. Blair HA. Lumateperone: First approval. *Drugs* 2020; 80(4): 417-23.
3. CAPLYTA demonstrated safety in 2,664 adult patients with schizophrenia and bipolar depression. 2022. [<https://www.caplytahcp.com/schizophrenia/safety/adverse-reactions>] (last access 21.02.2023).
4. Chen J, Stringer R, Shah B, Gu J, Zhang Y, Hackling M, *et al.* Drug-Drug Interaction Studies to Evaluate the Effect of Inhibition of UGT1A1 and CYP3A4 and Induction of CYP3A4 on the Pharmacokinetics of Tropifexor in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022; (11): 1253-63.
5. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: Individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics 2010; 25(suppl. 2): 12-21.
6. Correll CU, Davis RE, Weingart M, Saillard J, O'Gorman C, Kane JM, *et al.* Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(4): 349-58.
7. Correll CU, Vanover KE, Davis RE, Chen R, Satlin A, Mates S. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: An open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia. *Schizophr Res* 2021; 228: 198-205.
8. D'Souza I, Durgam S, Satlin A, Davis RE, Kozauer SG, Chen R, *et al.* Lumateperone (ITI-007) in the Treatment of Bipolar Depression: Results from a Randomized Clinical Trial. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press 2021; 26(2): 150.
9. Davis R, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2016; 16(6): 601-14.
10. Davis R, Hendrick JP, Zhang L, Yao W, Wennogle LP, Zhu H, *et al.* The novel Pharmacology of ITI-007 is enhanced and extended by its metabolic back conversion from IC200131. *Schizophrenia Research* 2014; 153, #S78.
11. Davis R, Dmitrienko A, Glass S, Kozauer S, Saillard J, Weingart M, *et al.* Lumateperone (ITI-007): favorable safety profile in an open label safety switching study from standard-of-care antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44(Suppl1): S236-S237.
12. Davis R, Saillard J. Safety and tolerability of ITI-007 in patients with dementia: a novel treatment designed to treat behavioral disturbances associated with dementia and related disorders. *J Prev Alzheimers Dis* 2014; 1(3): 287-8.
13. Edinoff A, Wu N, deBoisblanc C, Feltner CO, Norder M, Tzoneva V, *et al.* Lumateperone for the Treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2020; 50(4): 32-59.
14. FDA Label. Lumateperone Drug Prescribing and Safety Information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209500s0001bl.pdf] (last access 21.02.2023).
15. Greenwood J, Acharya RB, Marcellus V, Rey JA. Lumateperone: A novel antipsychotic for schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2021; 55(1): 98-104.
16. Hussar DA. *New Drugs* 2021, Part 1. *Nursing*. 2021; 51: 36-44.
17. Intra-Cellular Therapies. Caplyta (lumateperone) capsules, for oral use: US prescribing information. 2019. [<http://www.accessdata.fda.gov/>] (last access 21.02.2023).
18. Kane JM, Vanover KE, Durgam S, Weingart M, Davis R, Satlin A, *et al.* Efficacy and safety of lumateperone tosylate 42 mg in the treatment of schizophrenia: A pooled analysis of phase 2 and 3 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29, S453-S454.

Podsumowanie

W dużych, wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że lumateperon cechuje się bezpieczeństwem i skutecznością w terapii zarówno pacjentów dotkniętych problemem schizofrenii, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej, i w tych schorzeniach jest już stosowany w USA. Być może za jakiś czas lumateperon będzie dostępny na rynku europejskim, na razie na terenie kilku krajów europejskich prowadzonych jest siedem badań klinicznych III fazy, z czego cztery obejmują ośrodki w Polsce (Rejestr Badań Klinicznych UE). Istnieje szansa, iż w przyszłości wskazania do stosowania lumateperonu rozszerzą się o zaburzenia snu oraz niektóre schorzenia neurologiczne, jednak na to potrzeba jeszcze przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych. ■

19. Kantrowitz JT. The Potential Role of Lumateperone-Something Borrowed? Something New? *JAMA Psychiatry* 2020; 77(4): 343-4.
20. Lee G, Zhou Y. NMDAR Hypofunction Animal Models of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci* 2019; 12: 185.
21. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, Goff DC, Kane JM, Tamminga CA, *et al.* ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2016; 79(12): 952-61.
22. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020; 19(1): 15-33.
23. Mosiołek A, Objawy pozapiramidowe w psychiatrii – diagnostyka i leczenie, *Psychiatria* 2014; 11(3): 160-5.
24. Rejestr Badań Klinicznych UE [<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=lumateperone>] (last access 27.03.2023).
25. Satlin A, Vanover KE, Durgam S, Mates S, Davis RE, Correll C. Additional results from a 12-month open-label safety study of lumateperone (ITI-007) in patients with stable symptoms of schizophrenia. 32nd annual Psych Congress, Oct. 3-6, 2019, San Diego, California. [poster 129 – <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/pcn/posters/results-12-month-open-label-safety-study-lumateperone-iti-007-patients-stable-symptoms>] (last access 21.02.2023).
26. Snyder GL, Vanover KE, Zhu H, Miller DB, O'Callaghan JP, Tomesch J, *et al.* Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232(3): 605-21.
27. Syed AB, Brašić JR. The role of lumateperone in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021, 11: 20451253211034019.
28. Titulaer J, Radhe O, Danielsson K, Duthel S, Marcus MM, Jardemark K, *et al.* Lumateperone – mediated effects on prefrontal glutamatergic receptor-mediated neurotransmission: A dopamine D1 receptor dependent mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 62: 22-35.
29. Vanover KE, Staner L, Luthringer R, Mates S, Davis RE. ITI-007/ITI-722: a new approach for the treatment of sleep maintenance insomnia and sleep disorders associated with psychiatric and neurological diseases. *Sleep* 2009; 32 (Suppl S): 284-5.
30. Vanover KE, Davis RE, Zhou Y, Ye W, Brašić JR, Gapasin L., *et al.* Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a Positron Emission Tomography Study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44(3): 598-605.
31. Vyas P, Hwang BJ, Brašić JR. An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2020, 21(2): 139-45.